

Kétarcú molekulával a fájdalomcsillapításért

Beszélgetés Benyhe Sándorral, az MTA SZBK
Biokémiai Intézetének tanácsadójával

– *Miért szükséges új fájdalomcsillapítókat előállítani, amikor kitűnő ilyen szereink léteznek?*

– Valóban kitűnő fájdalomcsillapítók vannak, elegendő például az aszpirinre gondolni, mely a nem szteroid gyulladásgátlók közé tartozik. Az igazán nagy fájdalmak esetében pedig ott vannak a morfiuszármazékok. Bár – érdekes módon – a morfiuszármazékot kapó, kezelés alatt álló ember nem lesz a szertől függő, mert úgy látszik, a szervezet felkészül arra, hogy most szüksége van fájdalomcsillapításra, mégis az lenne az ideális fájdalomcsillapító, amely a morfinhoz hasonló mértékben tudja a fájdalmat csökkenteni, ugyanakkor nem okoz eufóriát, s kábítószerfüggés sem alakul ki szedésekor. Ilyen anyag létrehozásán a világban rengetegen dolgoznak, s a kémikusok nem adták fel a reményt, hogy egy-egy származéknak az úgynevezett dependencia-kapacitása kisebb lehet. Vannak is a morfiuszármazékok között olyanok, amelyek kevésbé euforikus hatásúak, mint a morfin, ugyanakkor megőrizték a fájdalomcsillapító hatást.

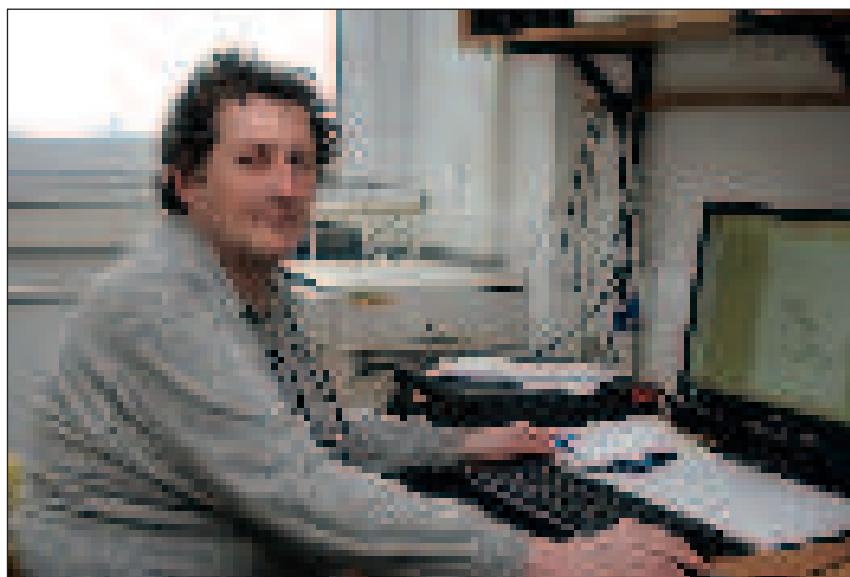
– *A kutatók már az 1970-es években felfedezték az opiát-receptorokat.*

– Ezek a receptorfehérjék nagy számban fordulnak elő a központi idegrendszeren belül, elsősorban a fájdalom pályákon, s a magatartásunkat vezérlő egyéb központokban is. Azonban más fájdalomcsillapítási célpontokat keresve tudnunk kell, hogy az agyban másféle fájdalomcsillapítási mechanizmusok is vannak.

Az opiát-receptorok felfedezését követően, annál mintegy tizenöt évvel később, egy olyan opiát-receptor-típust találtak, az ún. nociceptin-receptort, amely működése során a fájdalomérzetet fokozza. Ennek a receptornak az esetében a működés gátlása lehet az egyik támadáspont. A nociceptin-antagonisták, vagyis a nociceptin-receptor gátló molekulák fejlesztésében világszerte nagy reményeket fűznek ehhez a vegyületcsaládhoz.

Szeretnénk ezt a két hatást mi is kombinálni: egyetlen molekulában létrehozni egy olyan vegyületet, melynek egyik fele egy opiát-agonista, a másik pedig nociceptin-receptor antagonistá. Az említett opiát-agonista hatása nem lenne túl erős, a morfinénál gyengébb len-

között is ilyen dimerek képződnek, ezért gondoljuk azt, hogy ha megfelelő hosszúságú távtartóval, ún. molekuláris spacerrel kapcsolunk össze kétféle hatékonyságú vegyületet, akkor megtörténhet, hogy a fizikai közelség miatt mindkettő a neki megfelelő receptorfehérjéhez kötődik. S



Benyhe Sándor (Börcsök Szilveszterné felvétele)

ne, mint amilyen az oxikonon, melyet oxikontin néven fájdalomcsillapításra az Egyesült Államokban receptre is felírnak, a nociceptin-antagonistáról pedig már volt szó.

Miért „szereljük össze” ezeket a szereket, ha egyik részük az egyik fehérjéhez kötődik, a másik részük a másik fehérjéhez? Mert az 1990-es években felfedezték, hogy a receptorfehérjék szeretnek „nem egyedül előfordulni” a sejtmembránban, hanem fizikai kontaktusba lépve egymással úgynevezett fehérje-fehérje kölcsönhatás révén összekapcsolódnak. Ennek elnevezése: dimerizáció. Kimutatták, hogy a nociceptin-receptor és az opiát-receptor

ha egyszerre adott egy nociceptin-receptor gátló, antagonistáló, és egy opiát-receptor-aktiváló hatás, akkor mindkettő a fájdalomérzet csillapításához vezethet egyszerre. Kutatásainkban ezt a molekulát tűztük ki célul létrehozni, és az első kísérleteket elvégezni vele. A molekulát létrehoztuk, készen áll, és biokémiai vizsgálatai megkezdődtek.

– *Állatkísérletek is történtek már vele?*

– Ahhoz még nincs elég mennyiség belőle, hogy állatkísérletes modellben tesztelhetjük a hatását, mert kitermelése nem a leghatékonyabb. De megvan rá az igény, hogy ilyen bivalens ligandokkal, tehát olyan molekulákkal, melyek egyszerre két



funkcióban tudnak beavatkozni a fájdalomműködésbe, további eredményeket érünk el.

– Ezt a molekulát Önök állították elő először a világon?

– Pontosan. Az alkotórészek természetesen kereskedelmi termékek, az oxikodon ismert, és szintén ismert az antagonisták molekula is, amelynek kód-száma JTC801, ezeket meg is vásároltuk. Mi dolgoztuk ki azt az eljárást, ami ezt a két molekulát először aktiválja azért, hogy az összekapcsolódó kis láncmolekulát mindkét oldalról meg lehessen ragadni. Hogy a molekula kinézete szemléletes legyen, képzeljünk el két golyóbist (ezek a hatóanyagok), melyek zsinórral össze vannak kötve, hogy ne távolodjanak el messzire egymástól. Ilyenkor a kutatóknak azt is vizsgálnia kell, hogy mi történik, ha a két molekulát egyszerre adjuk, de nincsenek kémiaiilag összekapcsolva, mert természetesen lehetőség van olyan gyógyszer-kombinációk létrehozására is, hogy kémiai kontaktus nélkül, egyszerű összekeveréssel támadjuk meg a célmolekulát. Azonban a dimerizáció – úgy tűnik – alapállapota a receptorfehérjéknek, ezért lehetnek e receptoroligomerek vagy dimerik így együttesen biológiai célpontok.

– Önöknek bizonyítaniuk is kell, hogy a hatás valóban a két receptorhoz kötődik!

– Igen, mégpedig ennek a kötődésnek specifikus gátlásával. Ha ezeket a receptorokat bizonyos hatóanyagokkal blokkoljuk, valóban inaktíváljuk ezt a molekulát. Tehát fontos, hogy meg lehessen fordítani a hatásukat, mert ezzel tudjuk bizonyítani működésüket. Mert ebben a pillanatban nincs megjelölve ez a molekula. Természetesen előbb-utóbb szeretnénk radioaktív jelöléssel ellátni őket, mert akkor közvetlenül tudjuk a fehérjéhez való kötődését mérni. Ez esetben az anyag kis mennyisége nem akadály, mert a radioaktivitás-jelzés révén viszonylag kis anyagmennyiségekkel is jó eredményeket sikerül elérni.

– Van már neve az új molekulának?

– Nincs, a kémiai elnevezése pedig rendkívül hosszú lenne.

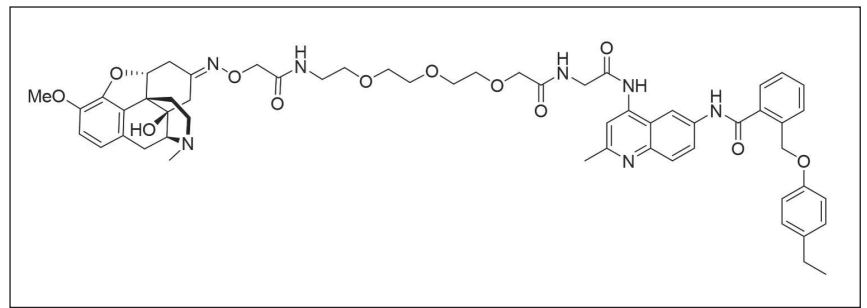
– Mikorra lehet gyógyszer belőle?

– Ezt nehéz lenne megjósolni. Arra tettünk kísérletet, hogy elsősorban az alapkutatáshoz alakítsunk ki egy eszközt, a bivalens molekulát, melyek a dimerreceptorokkal lépnek kölcsönhatásba. A gyógyszervegyészek feladata lesz az, hogy ezt az ötletet nagy szeriában, sok-sokféle molekulával, akár egy kémiai könyvtár előállításával alkalmazzák, mert a nagy cégek így dolgoznak.

– A pályázat kapcsán egyéb eredmények is születtek...

– Például kimutattunk az opioidreceptorok és a kannabiszreceptorok közötti kölcsönhatásokat. A kannabiszreceptorok, a kábítószerekkel kapcsolatos fogadó molekulák felelősek a marihuána biológiai hatásaiért. A piacon volt egy rimonabant nevű étvágycsökkentő szer, mely egy kannabiszreceptor-antagonista, tehát a receptor működését gátló molekula volt. S valóban, az étvágycsökkentéssel kapcsolatos hatásai működtek, azonban észrevettük, hogy a gyógyszert szedők között a depressziósok aránya növekszik, és öngyilkossági esetek is előfordultak. Ezért aztán a gyógyszergyár a rimonabantot kivonta a forgalomból.

– Mi az oka annak, hogy visszavonták a gyógyszert is tanulmányoznak?



A „kétarcú” molekula, a bivalens ligand szerkezete

– Azt próbáltuk feltárni, hogy milyen egyéb hatásai lehetnek a rimonabantnak, és kimutattuk, hogy közvetlenül tud kötődni az opiát-receptorokhoz. Ezt alap-kutatás-szinten elsőként mutattuk ki Zádor Ferenc tudományos segédmunkatársával, s azt is, hogy az opioid-receptorok direkt antagonistája, gátlószere. Ennek annyi köze volt a témánkhoz, hogy a pályázat támogatta munkánk során az említett receptordimeriket és receptor-kölcsönhatásokat próbáltuk különböző megközelítésmódokkal leírni, és a kannabisz-opiát-receptor vonatkozásában a rimonabant volt az a kapocs, ami ezeket a működéseket, illetve fizikai kölcsönhatásokat a leginkább megközelítette.

– Volt még egy járulékos témájuk...

– Igen, ez még inkább eltért az eredeti célkitűzésünktől: egy kicsit belemertünk az opioid peptidok evolúciójába is. Vagyis: adatbázis-bányászattal megkerestük azokat az opioid peptidokat különböző egzotikus állatokban, a lándzsahal-tól cápákig, amelyek az emberben lévő enkefalinokhoz és endorfinokhoz képest más szerkezetűek. Ma-napság a DNS-szekvenálás meglehetősen könnyű, és nagy léptékben halad előre, így módunkban állt 50–60 állatfaj opioid peptidjeit kigyűjteni, s közöttük megkeresni, hogy melyek azok, amelyek az

emberben lévő enkefalinokhoz és endorfinokhoz képest más szerkezetűek. Találtunk is szép számmal olyanokat, melyek lehet, hogy hatékonyabbak, mint az emberi opioid peptidok, de ezt még soha senki nem vizsgálta. (Néztük persze egérben, patkányban, nyúlban is ezeket, azonban emlősökben egyformák.) Lehet, hogy a zebrahal opioid peptidjei hatékonyabbak, mint az emberek, csak még nem tudunk róla. A leghatékonyabbak között voltak az afrikai karmos béka és a tüdőshalak opioid peptidjei. Munkánkból három Neuroscience-cikk született, mert az endorfinok, a dinorfinok, és az enkefalinok között is keresgélünk, és ezt három különböző publikációban írtuk le.

– Ha minden egyes állatfajnak az opioid peptidjeit megvizsgálják, könnyen lehet, hogy hatásosabbakat találnának, mint amilyen az emberé?

– Azt, hogy ezeket az állatokat eredetileg ki és miért szekvenálta, nem is tudjuk; a komputer itt van, az adatbázisokat feltöltik, és lehet, hogyha ma nekiállnék keresni, megint három opioid peptidet találnék, ami más, mint az emberé. Nyilvánvaló azonban, hogy nem lehet hosszú távú stratégia minden egyes peptidet előállítani, amit a természet is megalkotott, de nem érdektelen ezen az úton is elindulni azért, hogyha valami evolúciósan bizonyított és működőképes, annak jelentősége lehet – függetlenül attól, hogy az emberben történetesen nem található meg az a molekulaszerkezet. Elképzelhető, hogy valamelyikük – a szükséges változtatásokat előállítva rajta – az ember számára is hatékony fájdalomcsillapító lehet, akár hatékonyabb is, mint a jelenleg ismertek.

Az interjút készítette: FARKAS CSABA

Az ismertetett kutatást az OTKA CK78566 számú projektje támogatta. A jelenleg is folyó kutatások finanszírozása az OTKA K108518-as nyertes pályázat alapján történik.